

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ

УДК 616-022-07:616.36-053.2(045)

Оригинальная статья

ИЗМЕНЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ ЭПШТЕЙНА-БАРР ВИРУСНОМ МОНОНУКЛЕОЗЕ У ДЕТЕЙ

С.А. Хмилевская – ГОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Росздрава, кафедра детских инфекционных болезней, доцент, кандидат медицинских наук; **И.А. Зайцева** — ГОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Росздрава, кафедра детских инфекционных болезней, профессор, доктор медицинских наук; **Е.В. Михайлова** — ГОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Росздрава, заведующий кафедрой детских инфекционных болезней, профессор, доктор медицинских наук.

LIVER FUNCTIONAL STATE CHANGES AT EPSTEIN-BARR VIRUS MONONUCLEOSIS IN CHILDREN

S.A. Khmlevskaya — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovskiy, Department of Children Infectious Diseases, Associate Professor, Candidate of Medical Science; **I.A. Zaytseva** — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovskiy, Department of Children Infectious Diseases, Professor, Doctor of Medical Science; **E. V. Mikhailova** — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovskiy, Head of Department of Children Infectious Diseases, Professor, Doctor of Medical Science.

Дата поступления – 02.09.09 г.

Дата принятия в печать – 27.10.09 г.

С.А. Хмилевская, И.А. Зайцева, Е.В. Михайлова. Изменение функционального состояния печени при Эпштейна-Барр вирусном мононуклеозе у детей. Саратовский научно-медицинский журнал, 2009, том 5, № 4, с. 572–577.

В работе представлены результаты наблюдения за 439 пациентами в возрасте от 1 до 18 лет с мононуклеозом Эпштейна-Барр вирусной этиологии. С помощью клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования выявлены особенности состояния печени у детей разного возраста. Проведена оценка напряженности процессов аутоенсибилизации к тканям данного органа. Показаны взаимосвязь клинических, биохимических и инструментальных признаков поражения печени, а также участие аутоиммунных процессов в формировании органопатологии при Эпштейна-Барр вирусной инфекции.

Ключевые слова: Эпштейна-Барр вирусный мононуклеоз, дети, печень, аутоантитела.

S.A. Khmlevskaya, I.A. Zaytseva, E. V. Mikhailova. Liver Functional State Changes At Epstein-Barr Virus Mononucleosis In Children. Saratov Journal of Medical Scientific Research, 2009, vol. 5, № 4, p. 572–577.

The research presents the results of medical observation of 439 patients aged 1-18 with mononucleosis of Epstein-Barr Virus etiology. By means of instrumental and clinical laboratory methods of investigation the peculiarities of liver condition have been revealed in children of different age. The intensity of auto-sensibilization processes to the tissues of the organ has also been estimated. The results obtained demonstrate the interrelation of clinical, biochemical and instrumental signs of liver damage, as well as contribution of autoimmune processes to the development of organopathology at Epstein-Barr Virus infection.

Key words: Epstein-Barr Virus Mononucleosis, children, liver, autoantibodies.

Введение. Инфекционный мононуклеоз является одним из вариантов инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр (ЭБВ), при котором вовлечение в патологический процесс таких органов, как печень и селезенка, достигает 90%. Ряд авторов поражение печени в виде ее увеличения, повышения активности сывороточных ферментов и др. считают обязательным компонентом клинической картины инфекционного мононуклеоза, а к осложнениям относят гепатит, протекающий с выраженной желтухой [1, 2, 3]. По данным других исследователей изменение функциональных проб регистрируется значительно реже и характерно только для желтушных форм (5-10 %) [4, 5]. При гистологическом исследовании печени у больных инфекционным мононуклеозом выявляется определенное сходство с изменениями, свойственными вирусному гепатиту, а также лимфоцитарная инфильтрация печеночной ткани. Структура органа при этом сохранена. С использованием моноклональных антител удалось доказать прямое поражение печени вирусом [6]. Описаны летальные случаи при инфекционном мононуклеозе в результате

молниеносного течения болезни, развития печеночной недостаточности и ДВС-синдрома.

Первичная инфекция может проявляться преимущественным поражением печени. ЭБВ-гепатит чаще регистрируется у подростков и молодых людей и напоминает картину вирусного гепатита А, В или С. У пожилых лиц описаны случаи фульминантного гепатита [7]. Хронический гепатит и цирроз по данным литературы не развиваются [6], однако в последние годы появились сообщения о случаях хронизации процесса, а также первично-хроническом течении гепатита обусловленного ЭБВ [8]. У восприимчивых индивидуумов ЭБВ может быть запускающим агентом развития аутоиммунного гепатита [9]. Имеются сведения о хронических гранулематозных гепатитах, причиной которых стал ВЭБ [10].

Приведенные данные свидетельствуют о важной роли герпеса человека 4 типа в формировании как острой, так и хронической патологии печени. Однако патогенетические механизмы и возрастные аспекты возникающих нарушений в настоящее время еще недостаточно изучены.

Целью настоящего исследования было выявить особенности функционального состояния печени при ЭБВ-инфекционном мононуклеозе у детей разного возраста.

Ответственный автор — **Хмилевская Светлана Анатольевна** 410031, г. Саратов, ул. Б. Горная 100, МУЗ «5ДИБ», кафедра детских инфекционных болезней.
тел.: 89272265011;
E-mail: hmils@mail.ru

Материалы и методы. Обследованы 439 пациентов в возрасте от 1 до 18 лет, находившихся на стационарном лечении в 5 детской инфекционной больнице г. Саратова с диагнозом «Инфекционный мононуклеоз ЭБВ-этиологии». Больные отбирались методом случайной выборки. Для верификации диагноза применялись клинические, серологические и молекулярные методы диагностики.

Критериями включения в протокол исследования являлись: наличие активно протекающей Эпштейн-Барр вирусной инфекции в форме инфекционного мононуклеоза, возраст от 1 до 18 лет, информированное согласие законного представителя больного. Критерии невключения: отсутствие маркеров ЭБВ инфекции, гепатиты другой этиологии, тяжелые сопутствующие и обострения хронических заболеваний, диффузные заболевания соединительной ткани, ревматическая патология. Критерии исключения ребенка из протокола: отказ законных представителей больного от участия в протоколе, нарушения протокола.

Пациенты в возрасте от 1 до 3 лет составили 28% (123 человека), от 3 до 7 лет – 30% (132 человека), от 7 до 13 лет – 20% (88 человек), от 13 до 16 лет – 10% (44 человека), от 16 до 18 лет – 12% (52 человека). В зависимости от степени тяжести заболевания больные, получавшие стационарное лечение, распределились следующим образом: 7% (31 человек) с легкой формой, 88% (386 человек) со среднетяжелой формой, 5% (22 человека) с тяжелой формой. Группу контроля составили 55 относительно здоровых детей аналогичного возраста.

Помимо рутинных методов исследования проводилось определение ряда биохимических показателей сыворотки крови (активности ALT, AST, ЩФ, б-амилазы, уровня билирубина, общего белка, альбумина, креатинина, мочевины на биохимическом анализаторе Vitalab Flexor E наборами реагентов фирм DiaSys и Bioson, Германия; ЛДГ-5 – методом электрофоретического фракционирования, урокиназы – спектрофотометрическим методом, тимоловой пробы – электрофотометрическим методом).

С целью изучения выраженности иммунопатологических реакций в динамике заболевания определялись уровни аутоантител в сыворотке крови к тканям печени и селезенки микрометодом в РПГА с использованием приоритетных противоорганных эритроцитарных диагностикомов (по методике Л.Н. Шаниной 1985 г., step-test).

Лабораторные исследования проводились в динамике заболевания (при поступлении (4-7 дни болезни) и в периоде реконвалесценции — на 12-18 день болезни).

270 пациентам проводилось ультразвуковое исследование органов брюшной полости на аппарате «Sonoline G-20» (Siemens) с использованием 2 конвексных датчиков: 3-5 МГц и 2-4 МГц. Из них детей до 7 лет было 180 человек (от 1 до 3 лет – 70 человек; от 3 до 7 лет – 110 человек), старше 7 лет – 90 человек (от 7 до 13 лет — 34 человека, от 13 до 16 лет — 30, от 16 до 18 лет – 26 человек). Результаты сравнивались с данными УЗИ, полученными в контрольной группе клинически здоровых детей, у 253 детей – с данными УЗИ, сделанными до настоящего заболевания.

Обработка полученных результатов выполнялась на компьютерах серии Pentium, с использованием пакета прикладных программ Statistica 6,0 и Microsoft Excel for Windows 4,0. Для описательной статистики использовали параметрические и непараметрические

методы с указанием средних величин и стандартной ошибки среднего (формат $M \pm m$). Для адекватной оценки полученных результатов относительно показателей аутоантител было произведено их обратное преобразование с последующим вычислением среднего геометрического (учитывая характер и распределение данных). Оценка различий между средними проводилась с помощью U тест Манна-Уитни и Вилкоксона; сравнение групп по качественному бинарному признаку — методом проверки статистических гипотезы о равенстве относительных частот в 2-х популяциях; анализ взаимосвязи признаков — методом корреляционного анализа Спирмена или гамма.

Результаты исследования. При поступлении гепатомегалия клинически выявлялась у 86% (377 человек) больных, причем данный показатель в младшей возрастной группе (от 1 до 3 лет) составлял 75% (92 человека), а в старшей (от 16 до 18 лет) — 90% (47 человек) (рис. 1). За время наблюдения число лиц с гепатомегалией увеличилось до 90% (395 человек). Прирост показателя произошел преимущественно за счет детей до 7 лет, в результате чего различия в процентном соотношении между старшей и младшей возрастной группами нивелировались.

К моменту выписки отсутствие увеличения печени зафиксировано у 27% (118 человек) пациентов. Нормализация размеров печени у детей младшего возраста происходила значительно быстрее (у детей до 3 лет — 47% (58 человек), у пациентов старше 16 лет — 22% (11 человек). Выявлена умеренная по силе обратная зависимость между степенью клинически выявляемой гепатомегалии и возрастом пациентов ($r = -0,38$, $p < 0,016$).

Боли в животе регистрировались у 22% детей (97 детей), преимущественно на первой неделе заболевания, реже — на второй. В основном, это были пациенты в возрасте от 3 до 7 лет (79 человек). Выявлена умеренная корреляция между степенью увеличения печени в разгар заболевания и наличием болей в животе ($r = 0,75$ у детей до 7 лет и $r = 0,60$ у детей старше 7 лет, $p < 0,05$).

Появление желтухи отмечено в 3% случаев — 13 человек, 10 (77%) из которых были старше 7 лет. Среди детей раннего возраста этот симптом не наблюдался. Обнаружена сильная корреляция между данным симптомом и появлением жалоб на боли в животе ($r = 0,92$ при $p < 0,00001$), умеренная — с выраженностью гепатомегалии ($r = 0,58$ при $p = 0,0008$).

При поступлении у 50% (220 человек) больных повышалась активность АЛТ (у 42% (106 человек) детей до 7 лет и у 62% (114 человек) детей старше 7 лет, различия достоверны при $p < 0,05$). Отмечалась положительная корреляция между уровнем фермента и возрастом пациентов ($r = 0,20$ при $p < 0,05$ на момент поступления; $r = 0,50$ при $p < 0,001$ на момент выписки). У 50% (62 человека) детей до 3-летнего возраста в разгаре заболевания АЛТ увеличивалась не более чем в 2 раза, изменения показателя свыше 200 Ед/л не встречались. Частота повышения активности АЛТ, как правило, зависела от степени тяжести заболевания (40% при легкой форме, 60% при среднетяжелой, 87% при тяжелой). Взаимосвязь между уровнем ферментемии и степенью тяжести заболевания являлась статистически значимой, умеренной ($r = 0,36$, при $p \leq 0,001$). К периоду ранней реконвалесценции у детей до 7 лет повышение АЛТ регистрировалось реже (32% — 82 человека), в то время как у пациентов старше 7 лет значительно чаще (72% — 132 человека) ($p < 0,05$) (рис. 2).

Активность АСТ изменялась у 60% (263 человека). Значимой зависимости активности АСТ от возраста не обнаружено, хотя частота встречаемости повышения показателя в старшей возрастной группе (от 16 до 18 лет) составила 68% (35 человек), а в младшей (от 1 до 3 лет) – 52% (64 человека). Средний уровень ферментемии по АСТ был ниже, чем в случае с АЛТ ($65,6 \pm 4,15$ и $85,9 \pm 8,6$ соответственно, значимость критерия Манна-Уитни меньше 0,05). У 80% (210 человек) детей, независимо от возраста, изменение активности АСТ находилось в границах двух-трехкратного повышения. Корреляции уровня данного фермента со степенью тяжести заболевания не выявлено.

К моменту выписки из стационара активность АСТ соответствовала нормальным значениям у 30% (132 человека) пациентов. Средние значения фермента, общие и в группах по возрастам, значимо снижались (уровень значимости p критерия Вилкоксона меньше 0,05) (рис. 2).

Обращает на себя внимание тот факт, что в динамике заболевания, несмотря на снижение среднего уровня как АЛТ, так и АСТ (значимость критерия Вилкоксона меньше 0,05), удельный вес больных с измененной активностью трансаминаз увеличивался в среднем на 10%. Однако значения АСТ и АЛТ не превышали 80 Ед/л у 80% (246 человек) и 77% (165 человек) из них соответственно.

Анализ, проведенный среди лиц с измененной активностью трансаминаз, позволил выделить биохимически два типа цитолиза: у 46% (121 человек) больных отношение АСТ/АЛТ оказалось меньше 1, а у 11% (29 человек) больше 2. Корреляция между возрастом и соотношением АСТ/АЛТ была отрицательной, умеренной по силе ($r = -0,51$, $p < 0,05$).

Для дополнительного подтверждения гепатогенной природы ферментемии проведено исследование уровня 5 фракции ЛДГ, являющейся более органоспецифичной. Нарастание активности данного изофермента выявлено исключительно у лиц с измененными значениями АЛТ. Обнаружена умеренная по силе корреляция между уровнями данных ферментов ($r = 0,38$, $p < 0,05$). Зависимость между значениями соотношения АСТ/АЛТ и ЛДГ-5 при этом была сильной, обратной по направленности ($r = -0,76$, $p < 0,05$). Повышение изоэнзима в разгаре заболевания наблюдалось в 43% (189 человек) случаев. Причем, у детей младшего возраста (до 7 лет) данный показатель составил 38% (97 человек), а у пациентов старше 7 лет – 50% (92 человека) (различия достоверны при $p < 0,05$). Уровень ЛДГ-5 в 95% (180 человек) случаев находился в пределах 2-3-кратного повышения, и только у 2% (3 человека) детей достигал 5-кратного увеличения (рис. 3).

Для оценки глубины поражения печени было проведено исследование в сыворотке крови органоспецифического фермента урочаниназы с митохондриальной локализацией, активность которого связана, главным образом, с биохимическими процессами, происходящими в печени. Появление данного фермента в крови регистрировалось значительно реже, чем повышение активности цитоплазматических энзимов ЛДГ-5 и АЛТ (15%, 43% и 50% соответственно), что свидетельствует о преобладании у обследованных больных нетяжелого поражения органа. У детей до 7 лет урочаниназа в разгаре заболевания определялась у 9% (23 человека) детей, в то время как в старшей возрастной группе данный показатель составил 23% (42 человека). Выявлена взаимосвязь между возрастом (при интервальном представлении

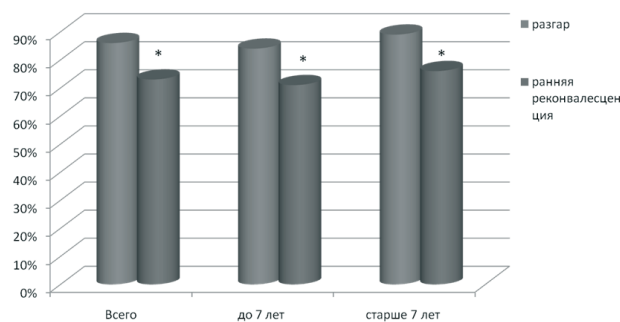


Рис. 1. Относительная частота гепатомегалии в зависимости от возраста в динамике заболевания

* - различия достоверны при $p < 0,05$ при сравнении с периодом разгара заболевания

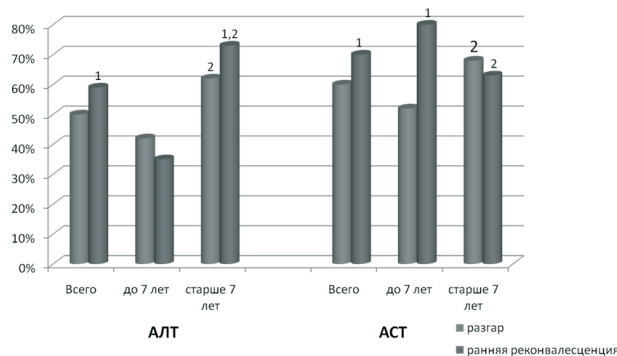


Рис. 2. Относительная частота изменения активности трансаминаз в динамике заболевания в зависимости от возраста различия достоверны при $p < 0,05$ при сравнении: 1 – с показателями в разгар заболевания; 2 – с группой детей младше 7 лет

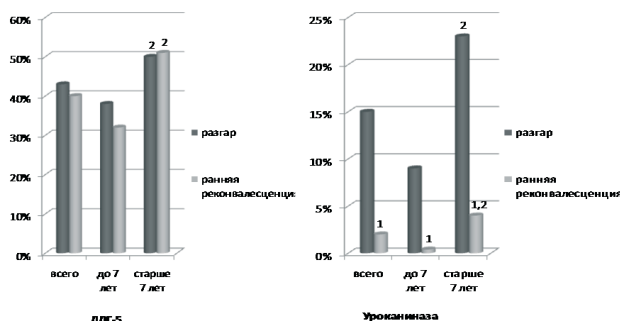


Рис. 3. Относительная частота изменения активности ЛДГ-5 и урочаниназы в динамике заболевания в зависимости от возраста различия достоверны при $p < 0,05$ при сравнении с показателями: 1 – в разгар заболевания; 2 – у больных младше 7 лет

показателя) и появлением данного энзима в крови, коэффициент корреляции Гамма между данными признаками: $r = 0,52$, при $p < 0,05$. В динамике заболевания урочаниназа достаточно быстро исчезала из периферической крови и определялась лишь у 2% (8 человек) больных, имевших ярко очерченные клинические признаки поражения печени с сохраняющимся высоким уровнем ферментемии по АЛТ, при этом среди них был только 1 пациент младше 7 лет (рис. 3).

Повышение активности ЩФ у детей встречалось достаточно редко (12% — 53 человека). Средний уровень ЩФ среди пациентов с повышенной активностью фермента составил $688,2 \pm 15,6$, тогда как в целом у пациентов данной возрастной категории

средние значения не отличались от показателей здоровья лиц — 259,6±26,9.

Содержание общего белка среди обследуемых больных в 21% (94 человека) случаев было ниже 65 г/л (у 30% (76) детей до 7 лет и у 10% (18) старше 7 лет). У пациентов до 7 лет отмечались более низкие средние значения данного показателя по сравнению со старшей возрастной группой (68,9±2,4 и 75,0±1,3, $p<0,05$). Уровень альбумина ниже 36 г/л зафиксирован у 8% (33) больных. Все они были в возрасте старше 7 лет и в перерасчете на данную возрастную категорию их удельный вес составил 18%. Несмотря на это средние значения концентрации общего белка (72,4±1,35) и альбумина (47,1±0,8) в целом и во всех возрастных группах по отдельности не имели достоверных отличий от показателей «коридора нормы».

В динамике заболевания отмечалось достоверное повышение концентрации общего белка и альбумина в сыворотке крови (от 72,4±1,35 до 78,0±2,0 и от 47,1±0,8 до 54,8±0,9 соответственно $p<0,05$).

Выявлена умеренная обратной направленности корреляция активности АЛТ и АСТ при поступлении и при выписке с уровнем альбумина при его исследовании в период ранней реконвалесценции ($r=-0,56$, $r=-0,63$ и $r=-0,59$, $r=-0,63$ при $p<0,05$ соответственно). Анализ проведенный с учетом возрастного аспекта показал усиление обратной зависимости между описываемыми показателями до сильной у детей старше 7 лет ($r=-0,71$ с АЛТ1, $r=-0,77$ с АЛТ2, $r=-0,89$ с АСТ1, $r=-0,70$ с АСТ2), а также наличие отрицательной корреляции между уровнем альбумина и коэффициентом де Ритиса ($r=-0,59$, при $p<0,05$).

Явления диспротеинемии, проявляющей себя повышением тимоловой пробы, выявлены у 63% (275) пациентов. Причем данные изменения, аналогично повышению активности печеночноклеточных ферментов, чаще регистрировались у детей старше 7 лет, чем у более младших пациентов (71% (131) и 56% (144) соответственно, $p<0,01$). К моменту выписки из стационара явления диспротеинемии в целом усиливались (рост среднего показателя тимоловой пробы — с 6,13±0,5 до 7,9±0,4, при $p<0,05$).

Выявлена умеренная положительная корреляция между значениями тимоловой пробы и уровнем активности АЛТ и АСТ ($r=0,26$, $p<0,001$ и $r=0,33$, $p<0,0001$ соответственно). Корреляция с коэффициентом де Ритиса была обратной, слабой, статистически достоверной при поступлении в стационар ($r=-0,22$ при $p<0,01$) и усиливалась до умеренной к периоду ранней реконвалесценции ($r=-0,30$, $p<0,05$).

Исследование взаимосвязей клинических проявлений вовлечения в патологический процесс печени и биохимических маркеров выявило умеренную по силе положительную корреляцию уровня АЛТ и АСТ со степенью выстояния печени из-под края реберной дуги (коэффициент корреляции Спирмена в различных возрастных группах от 0,34 до 0,45 для АЛТ и от 0,31 до 0,42 для АСТ, при $p<0,05$). Взаимосвязь между величиной коэффициента де Ритиса и степенью гепатомегалии также была статистически значимой, отрицательной, умеренной по силе (r от -0,32 до -0,62, при $p<0,05$), более выраженной в старших возрастных группах (различия коэффициентов корреляции достоверны при $p<0,05$).

Сильной взаимосвязью являлась между степенью гепатомегалии и значениями тимоловой пробы в группах детей старше 13 лет (r от 0,76 до 0,82, при $p<0,05$). У детей младше 13 лет сила связи была умеренной (r от 0,47 до 0,56, $p<0,05$). В динамике забо-

левания корреляция между данными показателями усиливалась (r от 0,82 до 0,87 в старшей возрастной группе; r от 0,47 до 0,54 в младшей).

Такой симптом, как боли в животе, характеризовался умеренной положительной корреляционной связью с уровнями трансаминаз, ЩФ и тимоловой пробой ($r=0,64$ для АЛТ; $r=0,56$ для АСТ, $r=0,58$ для ЩФ; $r=0,62$ для ТП, $p<0,05$) и сильной отрицательной связью с показателем де Ритиса ($r=-0,89$, $p<0,05$).

Использование УЗИ увеличило процент выявления гепатомегалии, при сохранности пропорций в группах разного возраста. Степень увеличения у 72% (194) больных не превышала по краниокаудальному размеру правой и левой долей 1 см от верхней границы показателей здоровых лиц. Контур органа у всех обследованных пациентов был ровный, ослабления ультразвука не наблюдалось, паренхима печени хорошо прослеживалась до заднего контура. Коэффициент корреляции с клинически выявляемой гепатомегалией составил 0,91 ($p<0,05$).

Среди эхографических признаков вовлечения в патологический процесс печени наблюдались: изменение эхогенности у 83% (224 человека) детей (у 9% (24 человека) — снижение, у 74% (200 человек) — повышение); изменение эхоструктуры паренхимы печени в виде ее диффузной неоднородности за счет мелких и средних гипер- и гипозоногенных включений в 41% (110 человек) случаев; обеднение сосудистого рисунка (36% — 97 человек); усиление сосудистого рисунка у 4% (11 человек) детей; расширение портальной вены 17% (46) детей. Подобные изменения у детей до 7 лет наблюдались несколько реже, чем в старшей возрастной группе (рис. 4). Отсутствие УЗ признаков поражения печени зарегистрировано только у 5% (14 человек) обследованных детей.

Проведенный корреляционный анализ выявил наличие статистически значимой сильной прямой зависимости между изменением структуры печени и уровнем активности АЛТ ($r=0,79$, $p<0,05$), ЛДГ-5 ($r=0,83$, $p<0,05$), уростаниназы ($r=0,96$, $p<0,05$). Корреляция между уровнем АЛТ и изменением эхогенности органа была слабо выражена ($r=0,25$, при $p<0,05$). У детей с повышенной активностью АЛТ выявлена умеренная взаимосвязь обратной направленности между уровнем протеина и изменением структуры печени ($r=-0,46$, при $p<0,05$). Изменения размеров органа и его эхогенности не влияло на уровень общего белка в сыворотке крови.

При исследовании желчного пузыря у 22% (59 человек) больных были отмечены УЗ признаки воспаления его стенки в виде повышения ее эхоплотности, утолщения и слоистости. Данные изменения у 4%

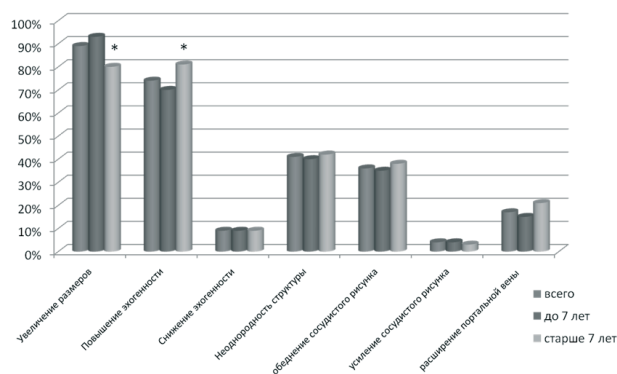


Рис. 4. Относительная частота изменений печени при УЗИ * - различия достоверны при $p<0,05$ при сравнении с показателями у больных до 7 лет

(11) обследуемых наблюдались на фоне аномалии органа, а у 18% (48) без каких-либо других нарушений. Изолированное изменение стенки желчного пузыря преобладало у детей старше 7 лет — 23% (26) (у детей до 7 лет — 12% (22)), различия достоверны при $p < 0,05$). Выявлена умеренная корреляция между данным симптомом и изменением размеров, экзогенности и экзоструктуры поджелудочной железы ($r=0,42$, $r=0,40$ и $r=0,30$ соответственно, при $p < 0,05$).

При исследовании в разгаре заболевания сыворотки крови на органные аутоантитела отмечалось повышение их титров к тканям печени у 90% (395) детей. Средние показатели обратных титров аутоантител составили $32,3 \pm 3,45$ (при норме $4,3 \pm 0,74$). Напряженность аутоиммунных реакций увеличивалась с возрастом пациентов и нарастала в динамике заболевания (рис. 5).

Внутригрупповой корреляционный анализ позволил выявить статистически значимые связи между уровнем ААТ к печени и клинически выявляемой гепатомегалией, причем коэффициенты корреляции с возрастом увеличивались от 0,33 до 0,60 (различия между коэффициентами в группах больных от 1 до 3 лет и от 16 до 18 лет достоверны при $p < 0,05$).

В целом уровень ААТ к данному органу умеренно коррелировал с активностью АЛТ, ЩФ и коэффициентом де Ритиса ($r=0,30$, $r=0,67$ и $r=-0,67$ при $p < 0,05$). Интересен факт более сильной зависимости между титрами ААТ к ткани печени, выявленными при поступлении в стационар, и уровнем активности АЛТ при выписке ($r=0,67$, $p < 0,05$; различия коэффициентов корреляции достоверны при $p < 0,00001$).

Также обнаружена отрицательная корреляция между титрами ААТ к ткани печени и показателями общего белка, альбумина и глюкозы при первом обследовании ($r=-0,68$, $r=-0,73$, $r=-0,92$ соответственно, при $p < 0,05$).

Выявлены корреляционные зависимости между изменением сосудистого рисунка печени и уровнем аутоантителообразования ($r=0,60$, $p < 0,05$). Причем у детей до 7 лет корреляция не прослеживалась, в то время как в старших возрастных группах была сильной ($r=0,75$ у детей от 7 до 13 лет, $r=0,83$ у детей от 13 до 16 лет, $r=0,92$ у больных от 16 до 18 лет, при $p < 0,05$). Подобные возрастные особенности корреляционных связей прослеживались и относительно пары экзогенность органа — титры ААТ к печени ($r=0,30$ в целом, $r=0,65$ у детей от 7 до 13 лет, $r=0,60$ у детей от 13 до 16 лет, $r=0,84$ у больных от 16 до 18 лет, при $p < 0,05$).

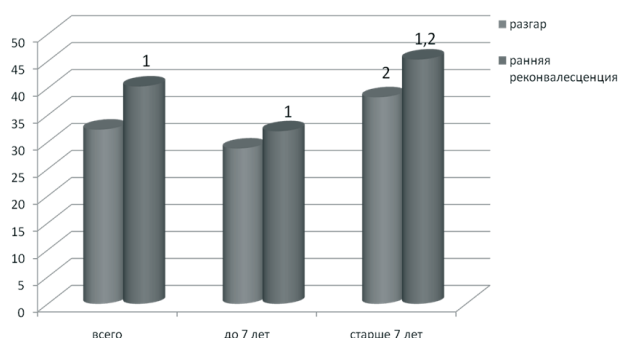


Рис. 5. Выявленность аутоенсибилизации к ткани печени в динамике заболевания в зависимости от возраста (преобразованные показатели титров аутоантител) различия достоверны при $p < 0,05$ при сравнении с показателями: 1 — в период разгара; 2 — у больных младше 7 лет

Обсуждение. Проведенное выборочное исследование позволяет констатировать, что инфекционный мононуклеоз сохраняет свои характерные клинические признаки, включающие лимфоаденопатию, лихорадку, тонзиллит, гепатоспленомегалию.

Увеличение удельного веса больных с гепатомегалией в течение первых дней пребывания в стационаре за счет детей до 7 лет, вероятнее всего, связано с более ранней госпитализацией детей младшего возраста.

Невысокий у основной массы детей уровень повышения активности ферментов преимущественно с цитоплазматической локализацией (АЛТ, АСТ, ЛДГ-5), а также более редкое выявление в сыворотке крови органоспецифического фермента уроганиназы с митохондриальной локализацией, свидетельствуют в пользу слабой выраженности цитолитических процессов при данной инфекции.

Анализ, проведенный среди лиц с измененной активностью трансаминаз, позволивший выделить биохимически два типа цитолиза, свидетельствует о разнокачественности полученных изменений, как правило, трактуемых в одном случае цитолитическими процессами в печени, а в другом — в сердце. Отрицательная корреляция между возрастом и соотношением АСТ/АЛТ свидетельствует в пользу превалирования гепатоцеллюлярного поражения у детей старших возрастных групп.

По данным, полученным в ходе настоящей работы, в отличие от опубликованных в литературе результатов исследований во взрослой практике [11], повышение активности ЩФ у детей встречается значительно реже, что свидетельствует о нечастом развитии холестатических процессов в ходе заболевания и, вероятнее всего, является особенностью течения инфекционного мононуклеоза в данной возрастной категории. Широкий разброс показателя не позволяет выявить определенных различий относительно изменений данного фермента между различными возрастными группами детей.

Выявленная умеренная обратной направленности корреляция активности АЛТ и АСТ при поступлении и при выписке с уровнем альбумина при его исследовании в период ранней реконвалесценции, учитывая период полураспада альбумина, свидетельствует о степени влияния гепатоцеллюлярного поражения (нарушения проницаемости либо некроза гепатоцитов) на белковосинтетическую функцию печени, несмотря на колебания концентрации данного белка в сыворотке крови в пределах нормы. Более высокие значения коэффициентов корреляции между уровнем альбумина и АСТ, на наш взгляд, могут быть объяснены особенностями внутриклеточного распределения данного фермента: преимущественная локализация в митохондриях способствует реагированию активности АСТ на более тяжелые поражения гепатоцитов, которые сопровождаются более выраженным изменением функций клетки. Усиление обратной зависимости между описываемыми показателями при учете возрастного аспекта еще раз свидетельствует в пользу различной степени вовлечения в патологический процесс печени при инфекционном мононуклеозе у детей младшего и старшего возраста.

Невысокая сила корреляционных связей между значениями тимоловой пробы и уровнем активности АЛТ и АСТ, а также коэффициентом де Ритиса свидетельствует в пользу того, что явления диспротеи-

немии обусловлены не только печеночноклеточным цитолизом, но и воспалительной реакцией.

Сильная (в группах детей старше 13 лет) и умеренная (у детей младше 13 лет) взаимосвязь между степенью гепатомегалии и значениями тимоловой пробы, усиливающаяся в динамике заболевания, говорит в пользу значительного вклада в развитие явлений диспротеинемии патологии именно этого органа.

Корреляция такого симптома, как боли в животе с уровнями трансаминаз, показателем де Ритиса, ЩФ и тимоловой пробой, наводит на мысль о возникновении боли не столько вследствие явлений мезаденита, часто описываемом в литературе, сколько о ее печеночном происхождении.

Использование УЗИ увеличивает процент выявления детей с признаками вовлечения в патологический процесс печени. Достаточно частое выявление обеднения сосудистого рисунка, по всей вероятности, связано с нарушением визуализации в результате сдавления, обусловленного лимфоцитарной инфильтрацией органа. Умеренная корреляция между изолированными УЗ признаками воспаления стенки желчного пузыря и изменением размеров, экзогенности и экоструктуры поджелудочной железы, а также отсутствие перифокального отека позволяет исключить острый холецистит и трактовать обнаруженные изменения стенки желчного пузыря как реактивные на фоне острого инфекционного процесса, не исключая, однако, возможности непосредственного участия самого вируса.

Высокая частота повышения в разгар заболевания титров аутоантител к тканям печени, а также взаимосвязь их уровня с клинически выявляемой гепатомегалией свидетельствуют о выраженности аутоиммунных процессов в отношении данного органа, особенно в старших возрастных группах.

На основании наличия положительной корреляции уровня ААТ с маркерами цитолиза можно заключить, что выраженность аутоиммунных процессов в отношении тканей печени взаимосвязана со степенью гепатоцеллюлярного поражения. А факт более сильной зависимости между титрами ААТ к ткани печени, выявленными при поступлении в стационар и уровнем активности АЛТ при выписке, на наш взгляд, может свидетельствовать о роли аутоиммунного компонента в поддержании процессов печеночноклеточного повреждения.

Отрицательная корреляция между титрами ААТ к ткани печени и показателями общего белка, альбумина и глюкозы, несмотря на то, что изменения данных биохимических показателей не являются полностью специфическими проявлениями поражения печени, на фоне взаимосвязи уровня органоспецифических аутоантител с другими признаками заинтересованности в патологическом процессе органа, позволяет рассматривать содружественное изменение их концентрации как одно из звеньев патогенеза нарушений функциональной способности печени.

Выводы:

1. Эпштейна-Барр вирусный мононуклеоз у детей протекает с вовлечением в патологический процесс печени, что сопровождается увеличением органа и изменением его функциональной активности. Степень заинтересованности увеличивается с возрастом и степенью тяжести заболевания.

2. Наличие гепатоцеллюлярного поражения в виде цитолиза подтверждается не только увеличением активности печеночных трансаминаз, но и изменением таких органоспецифических ферментов, как

ЛДГ-5 и уространиназа, а также наличием корреляционной зависимости между данными показателями и клиническими, биохимическими и ультразвуковыми маркерами изменения печени.

3. Повреждение печеночных клеток при ЭБВ-инфекционном мононуклеозе в основной массе случаев является неглубоким, о чем свидетельствуют невысокая частота повышения уространиназы и уровень сохранности функциональной активности органа.

4. Обнаруженная четкая корреляция между наличием изменения активности АЛТ и ЛДГ-5 позволяет с большой долей уверенности рекомендовать в качестве маркера поражения печеночных клеток не только такой специфичный изофермент, как ЛДГ-5, но и доступный для определения в широкой практике фермент АЛТ.

5. Выраженность изменений биохимических показателей не всегда сочетается со степенью увеличения печени (особенно у детей младшего возраста), что диктует необходимость проведения при данном заболевании исследований, характеризующих состояние органа.

6. Данные УЗИ печени по ряду параметров, таких как увеличение размеров и изменение экзогенности, сопоставимы с выраженностью клинических признаков поражения печени. Изменение же структуры органа коррелирует со степенью ферментемии.

7. Впервые зарегистрированные на фоне активно протекающей ЭБВ-инфекции ультразвуковые признаки воспаления стенки желчного пузыря позволяют рассматривать инфекционный мононуклеоз как один из этиологических факторов подобных изменений.

8. Взаимосвязи выявляемых изменений печени с напряженностью аутоантителообразования к тканям данного органа свидетельствуют в пользу активного участия аутоиммунных процессов в формировании органопатологии при ЭБВ-инфекции, причем степень значимости увеличивается с возрастом.

Библиографический список

1. Катягина, М.Г. Инфекционный мононуклеоз у детей / А.С. Сельков, А.С. Мартынкин. – СПб., 1999. – 44 с.
2. Родионова, О. В. Инфекционный мононуклеоз: Клиника, новые подходы к диагностике и терапии у детей / О. А. Аксенов, А.А. Букина. – СПб., 2000. – 22 с.
3. Пастернак, И.Я. Состояние печени и некоторые лабораторные показатели при инфекционном мононуклеозе / И.Я. Пастернак // Саратовский научно-медицинский вестник. – 2002. – №1(1). – С. 47.
4. Учайкин, В.Ф. Руководство по инфекционным болезням у детей. – М.: «ГЕОТАР-МЕДИЦИНА», 2004. – 824 с.
5. Внутренние болезни по Тинсли Р. Харрисону / Под ред. Э. Фаучи, Ю. Браунвальда, К. Иссельбахера и др. – В 2 т. – М.: «Практика», 2002.
6. Шерлок, Ш. Заболевания печени и желчных путей: Практическое руководство: Пер. с англ. / Ш. Шерлок, Дж. Дули / Под ред. З.Г. Апросиной, Н. А. Мухиной. – М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1999. – 864 с.
7. Fulminant hepatitis due to Epstein-Barr virus infection. / G.V. Papatheodoridis, J.K. Delladetsima, L. Kavalierou et al. // J. Hepatol. 1995; 23: 348.
8. Эпштейна-Барр вирусный гепатит у детей / В.Ф. Учайкин, А.В. Смирнов, С.Б. Чуелов и др. // Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики у детей : мат. конгр. – СПб.: Специальная литература, 2008. – С.148.
9. Epstein-Barr virus as a trigger for autoimmune hepatitis in susceptible individuals / S. Vento, L. Guella, F. Mirandola et al. Lancet 1995; 346: 608.
10. Valla, D. // Гранулемы печени и саркоидоз / D. Valla, J. Benhamou // Clinics in Liver Disease. 2000. – V 4. № 1.
11. Функциональное состояние печени при инфекционном мононуклеозе у взрослых / Н.Д. Юшук, И.М. Рослый, О.А. Бургасова и др. // Лечащий врач. – 1998. - №3. – С. 33-38.